

**KONVERSI ETIL *p*-METOKSISINAMAT ISOLAT DARI KENCUR
Kaempferia galanga L. MENJADI *N*-FENETIL-*p*-METOKSISINAMAMIDA
DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER BERDASARKAN
ANALISIS PENAMBATAN MOLEKUL SECARA KOMPUTASI**

ANDI EKA SRI RAHAYU

H311 16 005



**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

Skripsi

**KONVERSI ETIL *p*-METOKSISINAMAT ISOLAT DARI KENCUR
Kaempferia galanga L. MENJADI *N*-FENETIL-*p*-METOKSISINAMAMIDA
DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER BERDASARKAN
ANALISIS PENAMBATAN MOLEKUL SECARA KOMPUTASI**

ANDI EKA SRI RAHAYU

H311 16 005



**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KONVERSI ETIL *p*-METOKSISINAMAT ISOLAT DARI KENCUR
Kaempferia galanga L. MENJADI *N*-FENETIL-*p*-METOKSISINAMAMIDA
DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER BERDASARKAN
ANALISIS PENAMBATAN MOLEKUL SECARA KOMPUTASI**

*Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains*

Oleh :

**ANDI EKA SRI RAHAYU
H311 16005**



MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**KONVERSI ETIL *p*-METOKSISINAMAT ISOLAT DARI KENCUR
Kaempferia galanga L. MENJADI *N*-FENETIL-*p*-
METOKSISINAMAMIDA DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER
BERDASARKAN ANALISIS PENAMBATAN MOLEKUL SECARA
KOMPUTASI**

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI EKA SRI RAHAYU

H31116005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 9 Juni 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

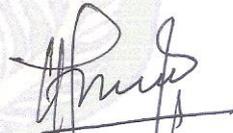
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. Firdaus, M.S.
NIP. 19600909 198810 1 001

Pembimbing Pertama,



Dr. Seniwati, M.Si.
NIP. 19581231 198803 2 003

Ketua Departemen Kimia,



Dr. Abd. Karim, M.Si
NIP. 19620710 198803 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Eka Sri Rahayu

NIM : H311 16 005

Program Studi : Kimia

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

KONVERSI ETIL p-METOKSISINAMAT ISOLAT DARI KENCUR
Kaempferia galanga L. MENJADI N-FENETIL-p-METOKSISINAMAMIDA
DAN POTENSINYA SEBAGAI ANTIKANKER BERDASARKAN ANALISIS
PENAMBATAN MOLEKUL SECARA KOMPUTASI

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Juni 2021

Yang menyatakan,



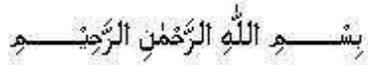
Andi Eka Sri Rahayu

LEMBAR PERSEMBAHAN

*Terima kasih telah membuka lembaran-lembaran yang menemaniku
diakhir masa studiku pada jenjang S1.*

*Semoga maksud dari lembaran-lembaran ini tersampaikan dengan baik
kepadamu.*

PRAKATA



Segala puji bagi **Allah** yang telah menciptakan alam semesta dan seisinya. Maha suci Allah yang telah menciptakan segala ilmu pengetahuan yang ada di muka bumi ini. Rasa syukur tak henti-hentinya dipanjatkan oleh penulis atas kehadiran, dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda **Rasulullah Muhammad SAW** yang telah mengorbankan jiwa serta raganya demi umatnya.

Tulus kasih dan hormat, serta bakti setinggi-tingginya kepada orang yang paling berjasa dalam hidup penulis. Skripsi ini penulis persembahkan kepada ayahanda **Andi Asri**, Ibunda **Yayuk Lusiana** dan **Darna Daming** atas ketulusan, kesabaran, dan keikhlasannya dalam membesarkan, mendidik, membina, serta mengajarkan nilai arti kehidupan dan budi pekerti kepada penulis. Semoga Allah SWT selalu memberkahi mereka di dunia dan akhirat, amin.

Ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para pembimbing yaitu **Dr. Firdaus, M.S.** selaku pembimbing utama dan Ibu **Dr. Seniwati Dali, M.Si.** selaku pembimbing pertama penulis, yang dengan penuh kesabaran dan keikhlasan di dalam membimbing penulis, memberikan saran dan solusi yang sangat berharga serta sangat membantu setiap kendala yang penulis temukan di dalam penelitian dari awal hingga selesai. Semoga Allah SWT memberkahi, melindungi serta memberikan kebahagiaan dunia dan akhirat.

Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sedalam-dalamnya yang berjasa memberikan bantuan baik secara moril, materil, maupun tenaga kepada:

1. Rektor, Dekan Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin beserta Staf atas dukungan dan pelayanan yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan sarjana.
2. Ketua dan Sekretaris Departemen Kimia Bapak **Dr. Abdul Karim, M.Si.** dan Ibu **Dr. St Fauziah, M.Si.**, dan seluruh Dosen serta Staf dan pegawai yang telah memberikan bimbingan dan bantuan dalam proses perkuliahan maupun dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Tim dosen penguji **Dr. Nursiah La Nafie, M.Sc.** dan **Dr. Syahrudin Kasim, S.Si, M.S.**, serta Tim dosen Laboratorium Organik **Prof. Dr. Nunuk Hariani S, M.S.**, **Drs. Frederyk Mandey, M.Sc.**, dan **Syadza Firdausiah, S.Si, M.Sc.**, terima kasih atas kritik dan saran yang sifatnya membangun.
4. Ibu **Dr. Herlina Rasyid, S.Si.**, yang telah menyarankan serta membimbing penulis untuk menggunakan metode *molecular docking* yang sangat membantu penyelesaian skripsi ini.
5. Analis laboratorium Pak **Iqbal**, Ibu **Linda**, Kak **Hana**, Ibu **Anti**, Ibu **Fiby**, Pak **Sugeng** dan terkhusus kepada Ibu **Tini** sebagai analis laboratorium kimia organik yang sangat membantu proses penelitian yang dilakukan penulis.
6. Saudara seperjuangan **Reynaldi** yang selalu siap membantu penulis dalam setiap hal, memberi masukan, dukungan, mengingatkan dan menguatkan sepanjang perkuliahan dari maba dan sepanjang penelitian.
7. Saudari tercinta **Andi Silvia Indriani** yang setia menemani, menghibur dan menguatkan penulis pada masa penyelesaian masa studi. Serta saudara

terkasih **Andi Aditya Maulana** yang menjadi salah satu sumber semangat penulis untuk segera menyelesaikan masa studi.

8. Saudari **Andi Mena Mulya Raja** yang selalu siap membantu dalam setiap keadaan sulit penulis dari maba hingga saat ini.
9. Member Mahasiswa Angkatan Tua: Kak **Mike, Nisya, Afdhal, Pian, Dira, Fajar, Septian, Rey, Mena**, dan **Novi** yang telah memotivasi dan memberi warna pada hari-hari perkuliahan penulis dari maba hingga saat ini.
10. Keluarga besar **Kromofor 2016** yang telah menemani, menghibur dan membantu penulis dalam melalui masa perkuliahan yang penuh rintangan.
11. Kepada kakak **Prekursor 2014**, kakak **Polihedra 2015**, adik **Alifatik 2017**, **Hibridisasi 2018**, **Konfigurasi 2019**, dan **Isomer 2020**, serta segenap keluarga KMK.
12. Kepada **Sobat Ujung Bulu** yang menemani dan membantu serta mewarnai indahny masa KKN di Parepare selama satu bulan.

Penulis sadar bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, maka sangat diharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap semoga isi skripsi ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu kimia khususnya bidang Kimia Organik Sintesis.

Makassar, Maret 2021

Penulis

ABSTRAK

Penelitian mengenai konversi etil *p*-metoksisinamat (EPMS) isolat dari kencur (*Kaempferia galanga* L.) menjadi *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida dan pengujian potensinya sebagai antikanker telah dilakukan. Penelitian ini dilakukan dengan mengisolasi senyawa EPMS dari kencur dengan metode sokhletasi, menghidrolisis EPMS menjadi asam *p*-metoksisinamat (APMS) dengan katalis basa, mengkonversi APMS menjadi *p*-metoksisinamoil klorida, mensintesis senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida dari *p*-metoksisinamoil klorida, serta melakukan pengujian potensi antikanker terhadap senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida melalui uji *in silico*. Hasil dari penelitian ini diperoleh isolat murni EPMS dengan rendemen sebesar 0,33%, rendemen kristal APMS sebesar 77,91% dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR. Hasil sintesis kristal *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida memiliki rendemen sebesar 42% dan titik leleh 110-112°C, dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer FT-IR dan NMR. Hasil analisis FTIR senyawa hasil sintesis menunjukkan beberapa serapan di antaranya serapan gugus N-H sekunder pada 3269,34 cm⁻¹, gugus C=O amida terkonjugasi pada 1654,92 cm⁻¹ dan serapan gugus C-N amida pada 1450,47 cm⁻¹. Hasil analisis dengan ¹H-NMR memberikan beberapa sinyal diantaranya pada δ 5,72 ppm untuk proton yang berasal dari N-H sekunder, dan proton pada gugus fenetil δ 3,64, δ 2,88, δ 7,25 ppm. Hasil analisis ¹³C-NMR dari karbon pada gugus fenetil di antaranya δ 40,90, δ 35,83, δ 139,07, δ 128,78, δ 128,93, δ 126,63 ppm. Berdasarkan hasil penambatan molekul senyawa ini memiliki potensi sebagai antikanker.

Kata kunci: Kencur, antikanker, *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida, turunan asam sinamat.

ABSTRACT

The Research about conversion of ethyl *p*-methoxycinamide (EPMC) isolates from galangal (*Kaempferia galanga* L.) to *N*-phenethyl-*p*-methoxycinamamide and test of potential as an anticancer has been carried out. This research do by isolate EPMC compound from galangal by soxletation method, hydrolyzed EPMC to *p*-methoxycinamic acid (APMC) with alkaline catalyst, converting APMC to *p*-methoxycinamoyl chloride for, synthesized *N*-phenethyl-*p*-methoxycinamamide from *p*-methoxycinamoyl chloride, and analysis the anticancer potential of *N*-phenethyl-*p*-methoxycinamamide compound through the in silico test with molecular docking. The results of this research obtained pure isolate EPMC with a yield of 0.33%, yield of APMC crystals of 77.91%, and crystals of *N*-phenethyl-*p*-methoxycinamamide with a yield of 42% and a melting point of 110-112°C and characterization using FTIR and NMR spectrophotometer. The results of FTIR analysis, the synthesized compound showed absorption among them the secondary N-H groups was at 3269,34 cm⁻¹, C=O from conjugated amide at 1654,92 cm⁻¹, and from C-N at 1450,47 cm⁻¹. The result of ¹H-NMR analysis gave several signals including; δ 5,72 ppm by proton from secondary N-H, and δ 3,64, δ 2,88, δ 7,25 ppm from protons in the phenethyl group, The result of ¹³C-NMR analysis signals from carbon in the phenethyl group are δ 40,90, δ 35,83, δ 139,07, δ 128,78, δ 128,93, δ 126,63 ppm. Based on the results of molecular docking, this compound has potential as an anticancer.

Key word: Galangal, anticancer, *N*-phenethyl-*p*-methoxycinamamide, derivative of cinamic acid.

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| PRAKATA | vii |
| ABSTRAK | x |
| ABSTRACT | xi |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR TABEL | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN | xviii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 6 |
| 1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian | 7 |
| 1.3.1 Maksud Penelitian | 7 |
| 1.3.2 Tujuan Penelitian | 7 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 8 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1 Kencur (<i>Kaemferia galanga</i> L.) | 9 |
| 2.2 Senyawa Turunan Asam Sinamat | 12 |
| 2.3 Fenetilamin | 17 |
| 2.4 Penambatan Molekul | 19 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 22 |
| 3.1 Bahan Penelitian | 22 |

| | | |
|-----------------------------------|---|----|
| 3.2 | Alat Penelitian..... | 22 |
| 3.3 | Waktu dan Tempat Penelitian..... | 22 |
| 3.4 | Prosedur Penelitian..... | 23 |
| 3.4.1 | Isolasi Etil <i>p</i> -Metoksisinamat | 23 |
| 3.4.2 | Sintesis Asam <i>p</i> -Metoksisinamat | 23 |
| 3.4.3 | Sintesis <i>p</i> -Metoksisinamoil Klorida | 24 |
| 3.4.4 | Sintesis <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 24 |
| 3.4.5 | Pengujian <i>in silico</i> <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 24 |
| 3.4.5.1 | Preparasi Protein Top1 dan Ligan Standar | 24 |
| 3.4.5.2 | Preparasi Ligan <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 25 |
| 3.4.5.3 | Proses Penambatan Molekul | 25 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | | 26 |
| 4.1 | Isolasi Etil <i>p</i> -Metoksisinamat | 26 |
| 4.2 | Sintesis Asam <i>p</i> -Metoksisinamat | 29 |
| 4.3 | Sintesis <i>p</i> -Metoksisinamoil Klorida | 32 |
| 4.4 | Sintesis <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 34 |
| 4.5 | Pengujian <i>in silico</i> <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 40 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | | 45 |
| 5.1 | Kesimpulan..... | 45 |
| 5.2 | Saran..... | 45 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 46 |
| LAMPIRAN | | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 1. Daun dan Rimpang Kencur | 11 |
| 2. Struktur Asam Sinamat | 12 |
| 3. Sintesis Asam Sinamat | 13 |
| 4. Struktur Turunan Asam Sinamat | 14 |
| 5. Struktur Heksil Sinamat | 15 |
| 6. Sintesis Asam 4-(benzoiloksi)sinamat | 16 |
| 7. Struktur <i>p</i> -Asetoksisinamat | 16 |
| 8. Struktur Fenetilamina..... | 18 |
| 9. Struktur Turunan Fenetilamina..... | 18 |
| 10. Struktur Senyawa <i>Camptothecin</i> | 20 |
| 11. Struktur 3D Protein Top1 | 21 |
| 12. Kromatogram uji kemurnian senyawa etil <i>p</i> -metoksisinamat menggunakan tiga sistem eluen (a) etil asetat : <i>n</i> -heksana (1:9); (b) etil asetat : <i>n</i> -heksana (3:7); (c) etil asetat : <i>n</i> -heksana (5:5)..... | 27 |
| 13. Kromatogram uji kemurnian senyawa asam <i>p</i> -metoksisinamat menggunakan tiga sistem eluen (a) kloroform : <i>n</i> -heksana (3:7); (b) kloroform : <i>n</i> -heksana (5:5); (c) kloroform: <i>n</i> -heksana (7:3)..... | 30 |
| 14. Reaksi hidrolisis etil <i>p</i> -metoksisinamat | 32 |
| 15. Kontrol waktu refluks menggunakan KLT (etil asetat : <i>n</i> -heksana 4:6) (a) jam ke-2, (b) jam ke-4 (spot kiri: asam <i>p</i> -metoksisinamat, spot kanan: produk reaksi) | 33 |
| 16. Kristal <i>p</i> -metoksisinamoil Klorida..... | 33 |
| 17. Reaksi klorinasi asam <i>p</i> -metoksisinamat | 34 |
| 18. Reaksi sintesis <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 19. Kontrol waktu refluks menggunakan KLT (etil asetat : <i>n</i> -heksana 4:6) (spot kiri: hasil amidasi, kanan: hasil klorinasi) | 35 |
| 20. Kromatogram uji kemurnian senyawa <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida menggunakan tiga sistem eluen (a) etil asetat : kloroform (9:1); (b) etil asetat: kloroform (7:3); (c) etil asetat: kloroform (5:5) | 36 |
| 21. Data spektrum ¹³ C-NMR <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 39 |
| 22. Data Spektrum ¹ H-NMR <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 40 |
| 23. Interaksi intermolekuler 2D <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida dengan Top1 | 42 |
| 24. Interaksi Intermolekuler 2D EHD dengan Top1 | 44 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|----------------|
| 1. Data FTIR hasil isolasi etil <i>p</i> -metoksisinamat..... | 28 |
| 2. Data FTIR produk hasil reaksi asam <i>p</i> -metoksisinamat | 31 |
| 3. Data FTIR produk hasil reaksi <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 37 |
| 4. Data Hasil <i>Docking</i> Ligan <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida dengan Top1 | 41 |
| 5. Data Hasil <i>Redocking</i> Ligan EHD dengan Top1 | 43 |
| 6. Perbandingan hasil <i>docking</i> antara ligan EHD dengan senyawa hasil sintesis. | 44 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|---|---------|
| 1. Bagan Kerja Isolasi Etil <i>p</i> -metoksisinamat dari Kencur | 52 |
| 2. Bagan Kerja Sintesis Asam <i>p</i> -metoksisinamat | 53 |
| 3. Bagan Kerja Sintesis <i>p</i> -metoksisinamoil Klorida | 54 |
| 4. Bagan Kerja Sintesis <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida | 55 |
| 5. Bagan Kerja Pengujian <i>in silico</i> <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 56 |
| 6. Perhitungan Reaktan | 58 |
| 7. Perhitungan Rendemen | 60 |
| 8. Spektrum FTIR | 62 |
| 9. Spektrum ¹³ C-NMR Senyawa <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 65 |
| 10. Spektrum ¹ H-NMR Senyawa <i>N</i> -fenetil- <i>p</i> -metoksisinamamida..... | 66 |
| 11. Dokumentasi Hasil Penelitian | 67 |
| 12. Hasil <i>Docking</i> Senyawa Hasil Sintesis Terhadap Protein Top1 | 69 |
| 13. Hasil <i>Redocking</i> Ligan EHD Terhadap Protein Top1 | 70 |

DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

| | | |
|---------------------|---|---|
| EPMS | = | Etil <i>p</i> -metoksisinamat |
| APMS | = | Asam <i>p</i> -metoksisinamat |
| WHO | = | World Health organization |
| KBM | = | Konsentrasi Bunuh Minimum |
| BSA | = | <i>Bovine Serum Albumine</i> |
| SPF | = | <i>Sun Protection Factor</i> |
| ¹ H-NMR | = | <i>Hydrogen-nuclear magnetic resonance</i> |
| ¹³ C-NMR | = | <i>Carbon-nuclear magnetic resonance</i> |
| FTIR | = | <i>Fourier Transform–Infra Red</i> |
| GC/MS | = | <i>Gas chromatography/mass spectrofotometry</i> |
| IC ₅₀ | = | <i>Inhibition Concentration 50</i> |
| KLT | = | Kromatografi Lapis Tipis |
| RMSD | = | <i>Root Mean Square Deviation</i> |
| μM | = | Mikromolar |
| μg | = | Mikrogram |
| <i>A</i> | = | Alfa |
| <i>B</i> | = | Beta |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit kronis yang angka kasusnya terus meningkat di dunia. Jumlah kasus baru kanker di dunia pada tahun 2010 mencapai hampir 12,7 juta diperkirakan meningkat terus hingga tahun 2030 (Anonim, 2011). Karakteristik penyakit kanker adalah adanya gangguan pada sel atau kegagalan mekanisme regulasi multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler (Heyzer dkk., 1987).

Berbagai penelitian telah dikembangkan mengenai pemanfaatan senyawa metabolit sekunder pada tanaman yang memiliki bioaktivitas pada sel-sel dalam tubuh manusia. Metabolit sekunder banyak terkandung pada minyak atsiri atau yang dikenal juga sebagai *essensial oil* yang diekstraksi dari berbagai jenis tanaman. Salah satu tanaman yang mengandung minyak atsiri adalah kencur.

Kencur (*Kaempferia galanga L.*) telah dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari oleh masyarakat, baik sebagai rempah-rempah dan obat tradisional untuk menambah nafsu makan dan memperlancar peredaran darah (Wirapati, 2008). Berdasarkan penelitian dari Kusdarwati dkk. (2013), ekstrak kencur memiliki aktivitas antifungi *Saprolegnia* sp. dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) 3,9 mg/mL (0,39%) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) 15,6 mg/mL (1,56%). Ekstrak kencur yang mengandung senyawa aktif salah satunya etil *p*-metoksisinamat memiliki bioaktivitas sitotoksik pada tumor penyebab kanker saluran empedu (Amuamuta dkk., 2017)

Senyawa-senyawa kimia yang terdapat dalam kencur diantaranya minyak atsiri 2,4-2,9%, etil *p*-metoksisinamat 30%, kamfer, borneol, sineol, dan penta dekana (Inayatullah, 1997). Kandungan minyak atsiri yang diperoleh bergantung pada berbagai faktor di antaranya sumber, organ yang diambil, umur tanaman (Raina dkk., 2015), metode ekstraksi dan pelarut yang digunakan (Rajendra dkk., 2011). Selain itu, tumbuhan yang tumbuh pada habitat berbeda akan berpeluang mengandung senyawa metabolit sekunder dengan jumlah yang berbeda pula (Musthapa dkk., 2009). Cahyono (2019) melakukan penelitian mengenai kandungan kurkumin dari tiga tempat berbeda di Jawa Tengah yaitu; Kabupaten Semarang, Kota Semarang dan Karanganyar. Skripsi tersebut menunjukkan kandungan kurkumin yang paling tinggi berasal dari Kabupaten Semarang.

Kartini (2017) mengisolasi etil *p*-metoksisinamat yang terdapat pada minyak atsiri dalam kencur dengan membandingkan dua metode di antaranya metode refluks selama 1 jam pada suhu 50°C dan maserasi selama 3 hari menggunakan pelarut *n*-heksana. Hasil isolasi menunjukkan metode refluks lebih efektif karena memberikan rendemen yang lebih besar yaitu 2,22%, sedangkan pada metode maserasi diperoleh rendemen sebesar 1,49%.

Hakim dkk. (2018) juga mengisolasi etil *p*-metoksisinamat dengan metode berbeda yaitu sokhletasi. Pelarut yang digunakan pada sokhletasi adalah etanol sedangkan pelarut yang digunakan pada rekristalisasi yaitu *n*-heksana. Rendemen yang dihasilkan sebesar 0,98%. Taufikkurohmah (2005) berhasil mengisolasi etil *p*-metoksi sinamat dengan hasil yang lebih besar, menggunakan metode perklorasi dengan pelarut etanol 96%. Pelarut yang digunakan pada rekristalisasi yaitu metanol dan memberikan rendemen sebesar 2,2%.

Etil *p*-metoksisinamat pada kencur merupakan senyawa turunan asam sinamat (Inayatullah, 1997). Menurut Muslih (2015), senyawa asam sinamat dan turunannya memiliki gugus karbonil α,β -tak jenuh sebagai sisi aktif sehingga dapat digunakan sebagai rujukan dalam mendesain obat antikanker. Selain gugus karbonil, α,β -tak jenuh, dan gugus karboksil; asam sinamat memiliki sisi aktif pada cincin fenil. Ernawati dan Fairusi (2013) telah mensintesis fenil sinamat dari metil sinamat melalui tahapan reaksi hidrolisis dengan rendemen 83,6%, klorinasi menghasilkan rendemen 14,71%, dan esterifikasi dengan rendemen 16,18%. Hasil sintesis menunjukkan persentase inhibisi terhadap sel kanker serviks HeLa mencapai hingga diatas 50%.

Etil *p*-metoksisinamat (EPMS) pada kencur terbukti memiliki bioaktivitas sebagai anti-inflamasi (Umar dkk., 2012). Selain itu, EPMS juga memiliki aktivitas sebagai antibakteri *P. Acne* (Kusuma, 2016). Fareza dkk. (2017), telah melakukan penelitian dengan mengkonversi senyawa EPMS hasil isolasi dari rimpang kencur menjadi asam *p*-metoksisinamat (APMS) melalui tahapan hidrolisis dalam suasana basa dengan rendemen 85%. Senyawa ini memperlihatkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Bacillus cereus*.

Sintesis senyawa *p*-(asetoksi)-*N*-*o*-tolil-sinamamida dari asam *p*-(asetoksi)sinamat dilakukan melalui reaksi konversi tidak langsung telah berhasil dilakukan oleh Alamsyah dkk. (2016). Sintesis dilakukan melalui reaksi klorinasi menggunakan tionil klorida dan dilanjutkan dengan amidasi menggunakan *o*-toluidin. Rendemen reaksi yang diperoleh adalah 51,28%.

Ernawati dkk. (2017) juga telah berhasil mensintesis senyawa amida *N*-oktilsinamamida dari metil *trans*-sinamat melalui reaksi hidrolisis dengan basa

yang menghasilkan rendemen sebesar 85% dan reaksi amidasi yang menghasilkan rendemen sebesar 53,65%. Turunan amida *N*-4-*o*-asetilferuloilmorfolina juga telah berhasil disintesis oleh Sumarna dkk. (2016). Sintesis dilakukan melalui tahapan reaksi asetilasi, klorinasi, dan amidasi. Rendemen hasil asetilasi yang diperoleh 78% dan hasil rendemen amidasi yang diperoleh 58,7%.

Senyawa turunan sekunder dan tersier *p*-kumarida yaitu *N*-propil-*p*-kumarida, *N,N*-dietil-*p*-kumarida, dan piperidinil-*p*-kumarida telah disintesis dan diuji bioaktivitasnya terhadap sel tumor leukemia P-388. Hasil pengujian bioaktivitas menunjukkan urutan kekuatan aktivitas piperidinil-*p*-kumarida (IC_{50} 5,34 $\mu\text{g/mL}$) > *N,N*-dietil-*p*-kumarida (IC_{50} 23,50 $\mu\text{g/mL}$) > *N*-propil-*p*-kumarida (IC_{50} 53,56 $\mu\text{g/mL}$) (Firdaus dkk., 2012).

Senyawa *N*-*o*-tolil-*p*-metoksisinamamida merupakan konversi dari etil *p*-metoksisinamat yang diisolasi dari kencur. Proses konversi ini melalui tiga tahapan utama yaitu hidrolisis menggunakan basa yang menghasilkan rendemen yang tinggi yaitu sebesar 72%, klorinasi, dan amidasi. Rendemen yang diperoleh sebesar 35,58%. Senyawa tersebut menunjukkan aktivitas sebagai antikanker terhadap sel murin P-388 dengan nilai IC_{50} sebesar 50,44 $\mu\text{g/mL}$, nilai ini masih menunjukkan aktivitas yang relatif rendah sehingga perlu mendapat senyawa analognya yang lebih aktif (Murtina, 2018).

Pengujian bioaktivitas senyawa metabolit sekunder dan hasil sintesis dapat dilakukan melalui uji *in silico*, *in vivo* dan *in vitro*. *In silico* adalah metode riset yang memanfaatkan teknologi komputasi dan *database* untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut, salah satunya dalam menganalisis potensi cendana sebagai anti-aging. Kelebihan metode *In silico* yaitu lebih murah dan hasilnya lebih cepat

diperoleh sehingga pendekatan komputasi terus dikembangkan dalam penelitian sains (Makatita dkk., 2020).

Salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan adalah *molecular docking*, yaitu metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul yang berikatan koordinasi. *Docking* mempunyai tiga tujuan utama yaitu memprediksi pengikatan sisi aktif dari suatu ligan, mengidentifikasi ligan baru menggunakan skrining virtual, dan memprediksi afinitas ikatan antara senyawa dan bagian aktif dari ligan yang telah diketahui. Pada umumnya *docking* digunakan untuk mendesain suatu obat menggunakan molekul kecil dan makromolekul, misalnya protein-ligan (Fernando dkk., 2018).

Ferwadi dkk. (2017) telah melakukan studi *docking* molekular senyawa asam sinamat dan derivatnya sebagai inhibitor protein 1J4X pada sel kanker serviks. Hasil yang diperoleh berdasarkan komputasi yaitu molekul asam sinamat lebih berpotensi sebagai senyawa kandidat obat antikanker serviks dibandingkan metil sinamat, fenil sinamat dan 4-fenilkroman-2-on sebagai derivatnya. Hal ini berdasarkan interaksi dan jarak ikatan hidrogen yang terbentuk, pada asam sinamat memiliki 8 ikatan hidrogen dan jarak ikatan yang terbentuk lebih dekat dibandingkan molekul 4-fenilkroman-2-on yang memiliki 3 ikatan hidrogen.

Kencur mengandung EPMS yang merupakan turunan dari asam sinamat yang diketahui memiliki berbagai bioaktivitas di antaranya antiinflamasi, antibakteri, antifungi dan antikanker. EPMS dapat diisolasi dari kencur menggunakan beberapa metode diantaranya maserasi, refluks dan sokhletasi. Metode sokhletasi memberikan nilai rendemen yang rendah, namun metode ini dapat menghemat penggunaan pelarut dalam prosesnya, karena siklus pemanasan

dan kondensasi, serta penempatan sampel dan pelarut yang berbeda sehingga tidak memerlukan proses penyaringan. EPMS dapat dikonversi menjadi amidanya melalui hidrolisis dengan katalis basa agar diperoleh rendemen yang tinggi, klorinasi, dan amidasi. Hasil sintesis dapat diketahui bioaktivitasnya dengan cara melakukan pengujian bioaktivitas. Salah satu pengujian bioaktivitas dapat dilakukan menggunakan metode *in silico* dengan penambatan molekul yang umumnya dilakukan untuk mendesain suatu obat. Kelebihan dari metode penambatan molekul ialah hasil yang diperoleh lebih cepat dengan biaya yang lebih murah, namun perlu dilakukan uji secara langsung dengan *in vitro* ataupun *in vivo* untuk mendukung hasil uji *in silico*.

Berdasarkan uraian-uraian tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai turunan asam sinamat lain yang memiliki potensi sebagai antikanker. Pada penelitian ini telah dilakukan isolasi etil *p*-metoksisinamat dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.). Hasil isolasi kemudian dimodifikasi menjadi *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida melalui 3 tahap reaksi yaitu hidrolisis, klorinasi, dan amidasi. Hasil sintesis kemudian diuji potensinya sebagai antikanker melalui penambatan molekul.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang ditemukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. berapa rendemen senyawa etil *p*-metoksisinamat yang dapat diisolasi dari rimpang kencur yang diperoleh dari Pasar Maricayya di Veteran Utara ?
2. berapa rendemen senyawa asam *p*-metoksisinamat yang dihasilkan melalui reaksi hidrolisis dengan katalis basa etil *p*-metoksisinamat?

3. berapa rendemen senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida yang dihasilkan dari reaksi klorinasi dan amidasi?
4. bagaimana potensi senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida sebagai antikanker berdasarkan analisis komputasi?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui proses amidasi etil *p*-metoksisinamat isolat dari rimpang kencur serta potensi dari senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida sebagai antikanker secara komputasi.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan Penelitian ini adalah:

1. mengisolasi senyawa etil *p*-metoksisinamat dari rimpang kencur yang diperoleh dari Pasar Maricayya di Veteran Utara dan menentukan rendemen isolasinya
2. mensintesis senyawa asam *p*-metoksisinamat melalui reaksi hidrolisis etil *p*-metoksisinamat, dan menentukan rendemen reaksinya
3. mensintesis senyawa *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida melalui reaksi klorinasi dan amidasi asam *p*-metoksisinamat, dan menentukan rendemen reaksinya
4. menguji potensi *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida sebagai antikanker berdasarkan analisis komputasi.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. memberikan pemahaman tentang potensi tumbuhan kencur sebagai sumber bahan baku obat kanker,
2. memberikan pemahaman tentang cara sintesis turunan asam sinamat yaitu *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida melalui reaksi konversi tidak langsung,
3. memberikan pemahaman tentang potensi *N*-fenetil-*p*-metoksisinamamida sebagai antikanker.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kencur (*Kaempferia galanga* L.)

Kencur (Gambar 1) merupakan salah satu tanaman herbal yang hidup di daerah tropis dan subtropis seperti Indonesia. Khasiat dari kencur sebagai tanaman herbal yang telah dimanfaatkan oleh masyarakat di antaranya adalah menyembuhkan batuk dan keluarnya dahak (ekspektoran), peluruh dan memperbanyak keluarnya urine (diuretik), serta penambah nafsu makan (Winarto, 2003). Selain itu, bagian rimpang tanaman kencur juga dimanfaatkan sebagai penghangat badan, pelangsing, penyegar, obat sakit kepala, dan penghilang rasa sakit (analgetik). Pada rebusan 10% rimpang kencur dapat bersifat antimikroba terutama terhadap *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*, dan *Aspergillus niger* (Mursito, 2009).

Kencur dianggap sebagai tanaman herbal karena mengandung senyawa metabolit sekunder yang berkhasiat bagi kesehatan. Senyawa metabolit sekunder didefinisikan sebagai senyawa yang dihasilkan atau disintesis dari tanaman sebagai bentuk pertahanan dan hanya terjadi pada kondisi tertentu dalam jumlah sedikit (Setyawan, 2012). Pada sel daun dan rimpang kencur mengandung minyak atsiri, selain itu pada rimpang kencur mengandung etil *p*-metoksisinamat, kamfer, borneol, sineol, dan penta dekana (Inayatullah, 1997).

Lely dan Rahmanisah (2007) telah melakukan analisis kandungan minyak atsiri yang dapat diperoleh dari sel daun dan rimpang kencur menggunakan *gas chromatography/mass spectrofotometry* (GC/MS) dan diperoleh hasil bahwa

minyak atsiri mengandung berbagai senyawa, di antaranya etil sinamat 65,98%, etil *p*-metoksisinamat 23,65%, (+)-3-karen 3,42%, β -pinen 2,09%, kamfen 1,67%, heksadekana 1,61%, α -pinen 0,71%, mikren 0,5%, dan L-limonen 0,37%. Etil sinamat dan etil *p*-metoksisinamat yang paling banyak terkandung dalam tanaman kencur adalah turunan dari asam sinamat. Asam sinamat merupakan turunan dari metil sinamat yang tergolong dalam jalur turunan asam shikimat (Ernawati dan Fairusi, 2013).

Fahmi (2015) mengisolasi etil sinamat (ES) dan etil *p*-metoksisinamat dari kencur dengan metode ekstraksi secara berturut-turut menggunakan pelarut *n*-heksan, etil asetat, dan metanol. Kemudian dilakukan identifikasi terhadap hasil ekstraksi menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dan *gas chromatography/mass spectrofotometry* (GC/MS). Berdasarkan hasil identifikasi pemurnian dilakukan pada ekstrak dengan pelarut etil asetat. Isolat yang dihasilkan menunjukkan aktivitas anti-inflamasi atau peradangan pada pengujian dengan metode inhibisi denaturasi *Bovine Serum Albumine* (BSA).

Dash dkk. (2014) melakukan pengujian terhadap ekstrak kencur yang diperoleh melalui metode maserasi dengan pelarut aseton yang dibiarkan selama 3 hari pada suhu 25°C, kemudian ekstrak kencur dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator, dan dilanjutkan dengan mempartisi ekstrak dengan petroleumeter, kloroform, dan metanol. Fraksi-fraksi tersebut selanjutnya diuji aktivitasnya sebagai sitotoksik dan antimikroba. Pengujian sitotoksik dilakukan dengan menggunakan *Artemia Salina*, yakni salah satu jenis udang yang hidup pada air asin; sedangkan pengujian antibakteri dilakukan dengan metode difusi dan zona hambat terhadap mikroorganismenya. Hasil pengujian menunjukkan bahwa

ekstrak kencur memiliki IC_{50} sebagai sitotoksik, 78 $\mu\text{g/mL}$ dan antibakteri 400mg/disc.

Ali dkk. (2016) juga melakukan ekstraksi pada kencur dengan metode maserasi pada suhu ruang menggunakan pelarut metanol serta pengujian aktivitas terhadap antioksidan dan antineoplastik. Model pengujian yang dilakukan ialah model *in vitro* dan *Microculture Tetrazolium Technique* (MTT). Hasil pengujian aktivitas antineoplastik menggunakan sel *Ehrlich ascites carcinoma* (EAC) menunjukkan perubahan signifikan terhadap pengurangan jumlah sel EAC, penambahan berat badan, dan peningkatan masa hidup pada tikus percobaan yang digunakan. Selain itu, ekstrak kencur juga memperlihatkan aktivitas antioksidan yang kuat, hal ini dipengaruhi oleh *total phenolic content* (TPC) dan *total flavonoid content* (TFC) dengan nilai $P < 0,05$.

Kencur (*Kaempferia galanga*) termasuk dalam famili Zingiberaceae yang memiliki 53 genus dan lebih dari 1.200 spesies, salah satu genusnya ialah *Kaempferia*. *Kaempferia* memiliki sekitar 50-60 spesies dengan ukuran sedang dalam famili Zingiberaceae (Nopprncharoenku dkk., 2017). Tanaman ini diduga natif di negara India, namun telah tersebar luas di seluruh Asia Tenggara (Ibrahim, 1999). Berikut klasifikasi kencur dalam dunia botani (Shetu dkk., 2018).

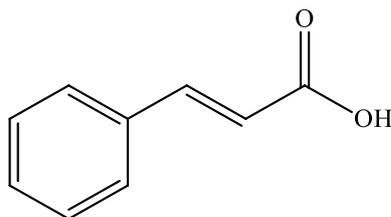


Gambar 1. Daun dan Rimpang Kencur (Shetu dkk., 2018)

Kingdom : Plantae
Sub Kingdom : Phanerogamae
Divisi : Spermatophyta
Sub Divisi : Angiospermae
Kelas : Monocotyledonae
Ordo : Scitaminales
Famili : Zingiberaceae
Genus : *Kaempferia*
Spesies : *Kaempferia galanga* L.

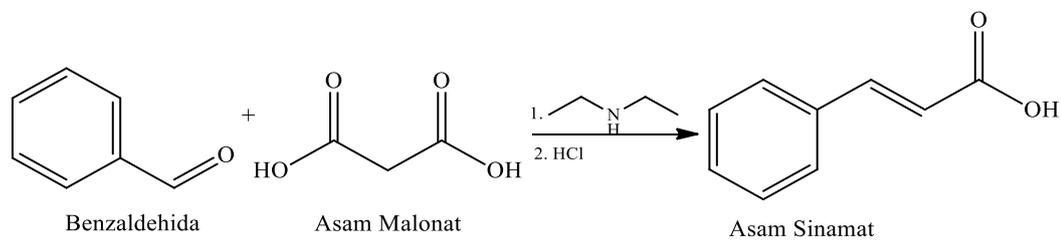
2.2 Senyawa Turunan Asam Sinamat

Asam sinamat (Gambar 2) merupakan turunan dari senyawa metabolit sekunder fenilpropanoid yang diperoleh melalui jalur biosintesis shikimat pada tahapan deaminasi fenilalanin. Asam sinamat menjadi prekursor dalam jalur biosintesis kumarin (Lenny, 2006). Asam sinamat telah dimanfaatkan sebagai *antiseptic*, *expectorant* (pelega pernafasan), obat katarak mata, dan pembuatan *antibiotic streptomycin*. Selain itu pada pembuatan kosmetik asam sinamat digunakan sebagai *sun screening agent* atau pelindung kulit terhadap sinar matahari dan juga memiliki sifat *astringent* yang dapat mengeluarkan kotoran-kotoran pada kulit (wajah). Asam sinamat digunakan pula pada pengawet makanan dan minuman sebagai *food additive* (Jayusman, 2014).



Gambar 2. Struktur Asam Sinamat

Selain melalui isolasi dari jaringan tumbuhan, asam sinamat juga dapat diperoleh melalui proses sintesis yang dilakukan di laboratorium melalui reaksi kondensasi Knoevenagel dan reaksi Perkin. Namun reaksi Knoevenagel lebih sering digunakan karena memberikan rendamen yang lebih banyak dibandingkan dengan reaksi Perkin (McMurry, 2012). Julianus dan Luckyvano (2014) telah mensintesis asam sinamat dari benzaldehid dan asam malonat dengan katalis dietilamin melalui reaksi Knoevenagel dengan katalis dietilamin seperti pada (Gambar 3) dengan hasil rendamen yang diperoleh 4,68%.



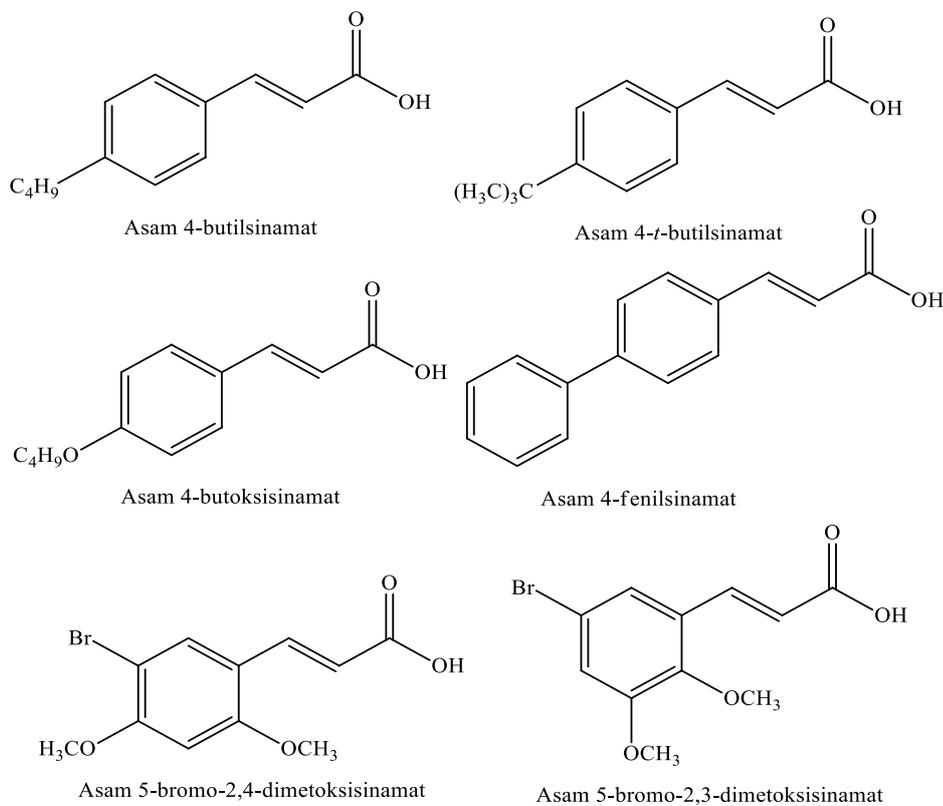
Gambar 3. Sintesis Asam Sinamat

Asam sinamat dan turunannya memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Beberapa contoh turunan asam sinamat sintetis yang memiliki aktivitas farmakologi yaitu asam 4-hidroksisinamat, asam 4-hidroksi-3-metoksisinamat dan asam 3,4-hidroksisinamat yang memiliki aktivitas antioksidan (Natella dkk., 1999). Selain itu, salah satu turunan asam sinamat yaitu asam 3,4-dimetoksisinamat yang termasuk amida tersier memiliki aktivitas anti-inflamasi dan analgesik (Yesilada dkk., 1996).

Senyawa turunan asam sinamat lainnya di antaranya asam kafeat, sinamamida, sinamoil ester, dan hidrazid sinamat. Senyawa-senyawa tersebut, baik yang diperoleh melalui isolasi dari tumbuhan maupun sintesis di laboratorium telah dilakukan pengujian terhadap beberapa sel kanker. Salah satu sel kanker tersebut adalah AKR1C3 yang terbentuk dengan adanya hormon,

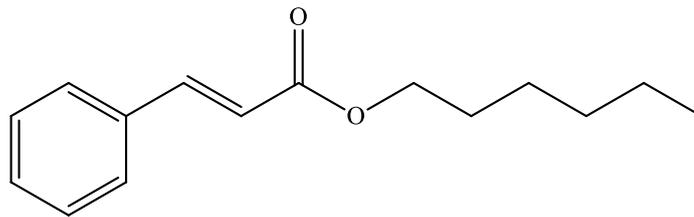
seperti kanker prostat, kanker payudara, dan kanker endometrial. Asam sinamat dan turunannya yaitu asam 3,4,5-trimetoksisinamat menjadi inhibitor yang baik terhadap AKR1C3 dengan IC_{50} sebesar 50 μ M. Selain itu, asam kafeat memiliki aktivitas sitotoksik *in vitro* terhadap myeloid leukemia (HL-60) dan berpotensi sebagai agen kemopreventif terhadap kanker kulit (De dkk., 2011).

Rudyanto dan Hartanti (2008) telah mensintesis asam sinamat dan turunannya diantaranya asam 4-butilsinamat, asam 4-*t*-butilsinamat, asam 4-butoksisinamat, asam 4-fenilsinamat, asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat, dan asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinamat (Gambar 4) melalui reaksi Knoevenagel. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan benzaldehid dan asam malonat dalam piridin dan tambahan piperidin. Hasil rendamen yang diperoleh secara berturut-turut adalah 85,3%, 69,3%, 77,7%, 64,5%, 65,5%, 53,2% , dan 57,2%.



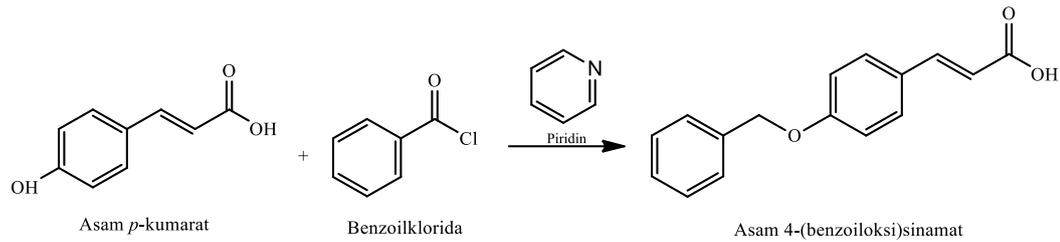
Gambar 4. Struktur Turunan Asam Sinamat

Priastuti dkk. (2012) telah mensintesis heksil sinamat (Gambar 5) dari sinamaldehyda yang diisolasi dari minyak kayu manis dengan metode distilasi fraksinasi dan diperoleh rendemen sebesar 80% dengan kemurnian 99,87%. Proses sintesis dilakukan melalui reaksi oksidasi dan esterifikasi. Sinamaldehyd terlebih dahulu dioksidasi menjadi asam sinamat menggunakan KMnO_4 , dan dilanjutkan dengan esterifikasi asam sinamat menjadi heksil sinamat. Heksil sinamat yang diperoleh kemudian diuji aktivitasnya sebagai tabir surya dengan menentukan nilai SPF (*Sun Protection Factor*) secara *in vitro* menggunakan metode spektrofotometri. Hasil pengujiannya menunjukkan bahwa heksil sinamat memberikan proteksi maksimum terhadap sinar UV-B pada konsentrasi 25 $\mu\text{g/mL}$ dengan nilai SPF sebesar 14,45.



Gambar 5. Struktur Heksil Sinamat

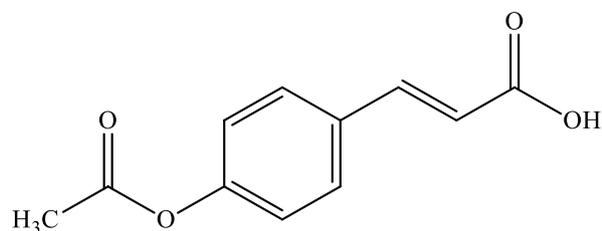
Sagitaras dkk. (2019) telah melakukan penelitian mengenai optimasi kondisi dalam mensintesis salah satu turunan asam sinamat, yaitu asam 4-benzoiloksinamat yang dapat berfungsi sebagai agen antiinflamasi. Sintesis asam 4-benzoiloksinamat (Gambar 6) dilakukan dengan iradiasi gelombang mikro pada daya 180, 270 dan 360 Watt. Kondisi optimum sintesis 4-benzoiloksinamat menggunakan iradiasi gelombang mikro adalah selama 60 detik pada daya 270 Watt.



Gambar 6. Sintesis Asam 4-(benzoiloksi)sinamat

Ernawati dan Fairusi (2013) telah mensintesis fenil sinamat dari metil sinamat yang merupakan turunan asam sinamat. Metil sinamat tersebut diisolasi dari lengkuas (*A. Malaccensis*) dan terlebih dahulu dikonversi menjadi asam sinamat melalui reaksi hidrolisis dengan larutan basa. Selanjutnya, asam sinamat diklorinasi menggunakan tionil klorida dan fenol sehingga dihasilkan fenil sinamat. Rendamen fenil sinamat yang diperoleh ialah 83,6%. Hasil sintesis kemudian diuji aktivitas sitotoksitasnya menggunakan metode MTT terhadap sel kanker serviks HeLa dan diperoleh persentase inhibisi diatas 50%.

Waleulu dkk. (2016) telah berhasil mensintesis senyawa *p*-asetoksisinamat (Gambar 7) dari turunan asam sinamat yaitu asam *p*-kumarat melalui reaksi asetilasi. Pada sintesis tersebut menggunakan anhidrida asetat dan dioprasikan pada suhu ruang selama 6 jam dengan kontrol KLT. Rendemen reaksi yang diperoleh adalah 71,1% dengan titik leleh senyawa *p*-asetoksisinamat sebesar 205-207 °C.



Gambar 7. Struktur *p*-asetoksisinamat

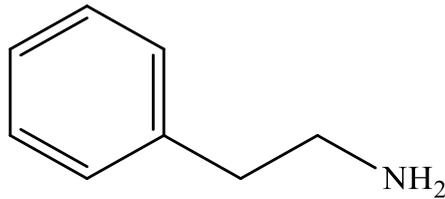
Senyawa turunan asam sinamat yang diperoleh melalui tahapan isolasi dari berbagai tanaman juga terus dikembangkan. Senyawa etil *p*-metoksisinamat

menjadi turunan asam sinamat yang banyak diisolasi dari berbagai tumbuhan salah satunya kencur (*Kaempferia galanga*). Kusuma (2016) telah berhasil mengisolasi senyawa etil *p*-metoksisinamat dari kencur dengan metode maserasi menggunakan pelarut *n*-heksana. Kemudian hasil yang diperoleh kemudian diuji aktivitasnya terhadap bakteri *P. Acne* penyebab munculnya jerawat. Hasil pengujian memperlihatkan bahwa etil *p*-metoksisinamat menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *P. acne*.

Metil sinamat sebagai turunan asam sinamat juga telah diisolasi oleh Riyanto dkk. (2012) dari minyak atsiri laja gowah (*Alpinia malaccensis*). Isolasi tersebut dilakukan dengan metode distilasi menggunakan alat *spinning band distillation column*. Distilasi dilakukan secara *batch* pada kondisi tekanan vakum dengan variabel volume distilat dan suhu fraksi distilat. Hasil yang diperoleh sebanyak 75% dengan kemurnian 99%.

2.3 Fenetilamina

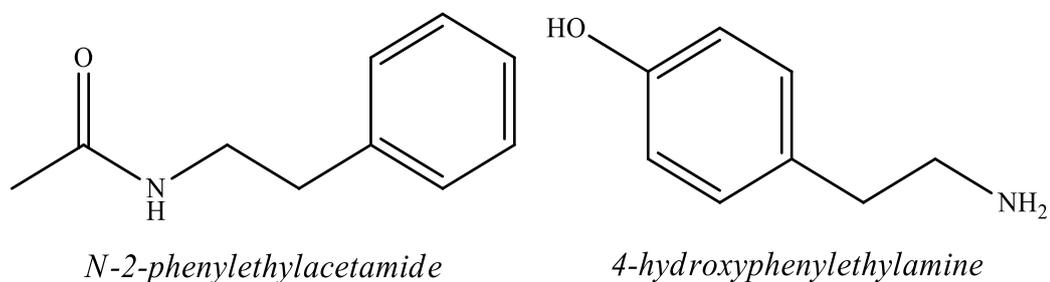
Fenetilamina adalah salah satu jenis senyawa metabolit sekunder yang tergolong dalam jenis alkaloid yang memiliki efek fisiologis bagi tubuh manusia. Salah satu tumbuhan yang mengandung fenetilamina ialah tanaman coklat. Selain fenetilamina, coklat juga mengandung senyawa alkaloid lain seperti anandamida, dan theobromin. Kandungan-kandungan ini banyak dihubungkan dengan tingkat serotonin dalam otak (Rahmawati, 2016). Struktur fenetilamina (Gambar 8) menjadi struktur dasar dari senyawa amfetamina dan turunannya (Cole dan Coley, 1995). Struktur fenetilamina terdiri atas cincin benzena dan rantai samping etilamino. Pada strukturnya memungkinkan substitusi pada karbon α dan β dalam cincin aromatik (Guyen dkk., 2013).



Gambar 8. Struktur Fenetilamina

Fenetilamina pertama kali ditemukan pada otak tikus dan urine manusia. Kadarnya pada urine akan berkurang pada pasien yang mengalami depresi sehingga telah dihipotesiskan bahwa fenetilamin berpengaruh terhadap etiologi depresi, migrain, dan stress pada pasien. Turunan dari senyawa fenetilamina yang umum dijumpai diantaranya norepinefrin, epinefrin, dan dopamin yang berperan sebagai transmitan pada sistem saraf simpatik (Brossi, 1989).

Guven dkk. (2013) mengatakan bahwa pada ganggang laut mengandung alkaloid yang terdiri atas feniletilamina (fenetilamin) dan turunannya serta turunan naphthiridin. Smith (1977) mengungkapkan bahwa fenilalanin yang mengalami dekarboksilasi akan membentuk fenetilamina yang ditemukan pada tanaman darat dan ganggang laut. Turunan fenetilamin (Gambar 9) juga ditemukan pada alga diantaranya *N*-ACPEA (*N*-2-phenylethylacetamide) yang diisolasi dari alga merah *Gelidium crinale*, TYR (*4*-hidroxyphenylethylamine) yang diisolasi dari alga cokelat *Laminaria saccharina*.



Gambar 9. Turunan Fenetilamina

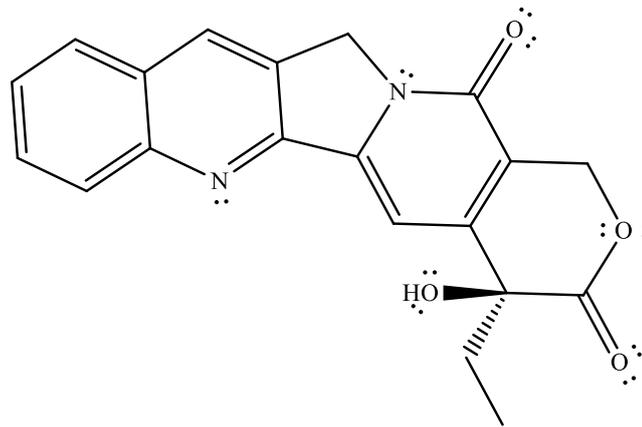
2.4 Penambatan Molekul

Penambatan molekul atau *molecular docking* pertama kali dikenal pada tahun 1982, dan kemudian menjadi pilihan utama dalam uji pendahuluan (*screening test*) secara virtual berbasis struktur (Kuntz dkk., 1982). Penambatan molekul umumnya digunakan dalam memprediksikan orientasi ikatan kandidat obat terhadap target proteinnya, sehingga penambatan molekul memegang peran penting dalam desain obat (Saleh, 2015).

Tujuan penambatan molekul adalah meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in vitro* (Motiejunas dan Wade, 2006). Penambatan molekul diklasifikasikan menjadi tiga berdasarkan fleksibilitas molekul yaitu *rigid docking* (bersifat kaku), *semi-fleksible docking* (bersifat semi fleksibel) dan *fleksible docking* (bersifat fleksibel). Simulasi penambatan molekul dapat dilakukan melalui pendekatan algoritma genetika sehingga menghasilkan penempatan posisi *docking* yang optimum (Setiawan dan Irawan, 2017).

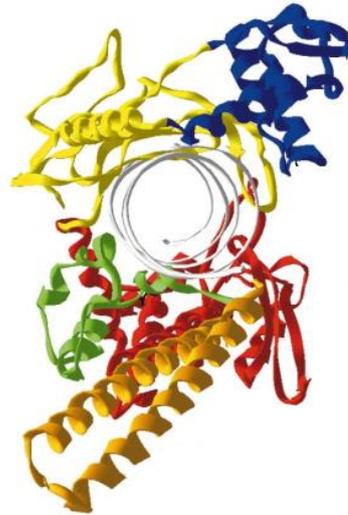
Ferwadi dkk. (2017) telah melakukan studi *docking* molekular senyawa asam sinamat dan derivatnya sebagai inhibitor protein 1J4X pada sel kanker serviks menggunakan piranti lunak diantaranya; *autodock tools* 4.2, *autodock* NWChem Jmol, *Visual Molecular Dynamics* (VMD), *chemcraft*, *open babel*, *ligplot*, dan *pymoldan* struktur protein 1J4X sebagai protein kanker serviks. Metode komputasi yang digunakan meliputi; preparasi protein, preparasi ligan, optimasi geometri dan minimisasi energi reseptor protein VHR (*Vaccinia H-1 related phosphatase*), penyiapan struktur senyawa uji, *docking* senyawa uji terhadap reseptor, visualisasi data, dan analisis data.

Pada penambatan molekul untuk mendesain suatu obat antikanker umumnya menggunakan senyawa *camptothecin* (Gambar 10) sebagai ligan standar. *Camptothecin* merupakan senyawa alkaloid yang berasal dari tanaman *Camptotecha acuminata* dan terbukti aktif terhadap sel kanker leukemia murine L-121010 oleh *National Cancer Institute's Screening Program of Natural Products* (Syed dan Buhari, 2013). *Camptothecin* juga sudah dibuktikan secara *in vitro* dan *in silico* memiliki aktivitas antikanker. Pengujian aktivitas antikanker *camptothecin* umumnya menggunakan protein topoisomerase 1 (protein Top1) sebagai reseptor (Yang dkk., 2020).



Gambar 10. Struktur Senyawa *camptothecin*.

Protein Top1 (Gambar 11) merupakan suatu enzim yang dianggap penting dalam perkembangan sel DNA dalam tubuh. Tanpa protein Top1 maka DNA akan terhambat dalam membentuk heliks dan tidak akan terjadi replikasi (penggandaan) dan transkripsi (pembentukan RNA). Namun interaksi antara DNA dan protein Top1 ini dapat menimbulkan resiko kematian sel atau mutagenesis sehingga menjadi memicu pertumbuhan tumor. Hal ini lah yang membuat protein Top1 dapat dijadikan sebagai target dalam pencarian obat antikanker (Li dan Liu 2016).



Gambar 11. Struktur 3D Protein Top1 (Champoux, 2001).

Hasil pengujian secara docking memberikan beberapa informasi di antaranya energi docking, nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), banyaknya interaksi yang terjadi antara ligan dengan asam amino pada protein reseptor, jarak interaksi, dan jenis asam amino yang berinteraksi dengan ligan. Besarnya nilai RMSD menunjukkan akurasi perhitungan penambatan ligan dan protein reseptor. Akurasi ini dapat dilihat pada proses *redocking* karena telah memiliki data referensi. Jika $RMSD < 2 \text{ \AA}$ maka proses penambatan dinilai telah akurat karena semakin kecilnya kesalahan dalam perhitungan (Ferwadi dkk., 2017).

Pada pengujian *in silico* terdapat interaksi yang menunjukkan sensitivitas *camptothecin* terhadap protein Top1 diantaranya ikatan hidrogen pada residu asam amino Arg364, Asp533 dan Asn722 (Staker dkk., 2005). Selain itu, pada penambatan molekul akan dihasilkan beberapa konformasi yang menunjukkan interaksi antara ligan dan reseptor, sehingga konformasi dengan energi ikat paling rendah akan menunjukkan interaksi paling stabil antara ligan dan reseptor yang digunakan (Laksmiani dkk., 2016).